

**BÉNULÁST OKOZÓ POLIOVÍRUS 3 IZOLÁTUMOK MOLEKULÁRIS
GENETIKAI VIZSGÁLATA, VALAMINT A HUMÁN NON-POLIO
ENTEROVÍRUSOK MOLEKULÁRIS EPIDEMIOLÓGIÁJA MAGYARORSZÁGON**

Doktori értekezés tézisei

Kapusinszky Beatrix



Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar

Biológia Doktori Iskola

Iskolavezető: Prof. Dr. Erdei Anna

Elméleti és evolúcióbíológia

Doktori Program

Programvezető: Prof. Dr. Szathmáry Eörs

Témavezető: Prof. Dr. Berencsi György

Országos Epidemiológiai Központ, Virologiai Főosztály

BEVEZETÉS

A járványos gyermekbénulás (*poliomyelitis anterior acuta*) az emberiség egyik legrettegettebb betegsége, amit a *Picornaviridae* családba tartozó poliovírusok okoznak. Magyarországon a járványos gyermekbénulás megelőzésére 1959-1992 között élő gyengített, szájon át adható monovalens oltóanyagot használtak (mOPV), ezzel megfékezve a járványok terjedését. Hazánkban az utolsó vad poliovírus okozta bénulás 1969-ben, az utolsó behurcolt megbetegedés 1972-ben fordult elő. A későbbiekben azonban kiderült, hogy a vakcina vírusok is képesek *poliomyelitis*-t okozni, kis gyakorisággal. Magyarországon az 1961-1991 között végzett becslések szerint az oltási *poliomyelitis* előfordulása a Sabin 3 beadása után jelentősen gyakoribbnak bizonyult, mint a Sabin 1 és a Sabin 2 alkalmazásánál.

Napjainkban Afrika, Délkelet-Ázsia, India, Pakisztán és Afganisztán területén még honos a vad poliovírus 1-es és 3-as típusa. A vad poliovírus 2-es típus által okozott bénulás már 4 éve nem fordult elő. Ezért gazdasági okokból a WHO úgy döntött, hogy a mindhárom szerotípust tartalmazó trivalens vakcinát (tOPV) monovalens 1 és 3 oltóanyagra kell leváltani. Az oltóanyagok újraengedélyeztetése előtt a WHO az mOPV3 használatával kapcsolatos magyarországi tapasztalatok alapján kérte a Magyarországon 1960-1967 között bénulást okozó poliovírus 3 izolátumok molekuláris genetikai vizsgálatát.

Magyarországon hét országos méretű enterovírus járvány előfordulásáról vannak adatok. Az 1957-ben és 1959-ben zajlott két poliovírus járványon kívül a coxsackievírus B3 okozott Bornholm-betegség (*pleurodynia*) járványt 1958-ban. A coxsackievírus A16 okozta kéz-láb-száj betegség járványt utoljára 1976-ban írtak le. Az enterovírus 71 1978-ban 1550 betegnél okozott savós agyhártya- és agyvelőgyulladást 30 halálessel a hat éven aluli gyermekekben. Az echovírus 11 „prime” törzse 386 gyereknél okozott vérzéses májgyulladást, ami 13 újszülött halálához vezetett 1989-ben. A non-polio enterovírusok napjainkban is súlyos járványokat okoznak a délkelet- ázsiai országokban.

A laboratóriumi vírusdiagnosztikában alkalmazott klasszikus enterovírus azonosítási módszerek (sejtenyésztésben, korábban szopós egérben is) nem mindig alkalmasak a vírus szerotípusának meghatározására. Ezért munkánkban a molekuláris tipizálás módszer segítségével határoztuk meg a Magyarországon 2000-2008. között kimutatott enterovírusok szerotípusait azzal a céllal, hogy betekintést nyerjünk a vírusok molekuláris epidemiológiájába, és tanulmányozzuk a vírusok genetikai változékonyságának szerepét a betegségek patogenezisében.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Bénulást okozó poliovírus 3 izolátumok molekuláris genetikai vizsgálata:

- 1.1. Magyarországon a 60-as években archivált poliovírus 3 vírusizolátumok epidemiológiai és virológiai adatainak a felkutatása;
- 1.2. Annak megállapítása, hogy a bénult gyermekekből 1960 és 1967 között izolált poliovírus 3-as törzsek vad típusúak vagy vakcina eredetűek-e;
- 1.3. Amennyiben a vakcinatörzs okozta a bénulást, annak melyik változata, a Sabin-szerű vírus vagy vakcina eredetű poliovírus (VDPV)?
- 1.4. Amennyiben az oltóanyag törzs okozta a bénulást, milyen molekuláris mechanizmusok játszhattak közre a neurovirulencia visszanyerésében?

2. Non-polio enterovírusok molekuláris jellemzése és epidemiológiája Magyarországon:

- 2.1. A molekuláris tipizálás módszerének adaptálása az enterovírusok rutin laboratóriumi diagnosztikájában;
- 2.2. A Magyarországon 2000-2008 között az 5'-NTR nested RT-PCR-rel kimutatott enterovírusok molekuláris tipizálása;
- 2.3. Az előforduló szerotípusok molekuláris epidemiológiai vizsgálata;
- 2.4. A vírusgenom szerkezeti változásai és a kórokozó képesség közötti összefüggés felkutatása;
- 2.5. Az egyedi szerotípusok összehasonlítása a múltbeli járványokat okozó magyarországi izolátumokkal filogenetikai elemzés segítségével.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Bénulást okozó poliovírus 3 izolátumok. Összesen 18 poliovírus 3 izolátumot vizsgáltunk, amelyek 1960-1967 között kerültek kimutatásra. Az archivált iratokban kutatva sikerült azonosítani a 18 izolátum eredetét, amelyek 15 *poliomyelitis*-ben szenvedő gyerek mintái voltak. A gyerekek kora 5 hónap és 4,5 év között volt (medián 1.5).

Non-polio enterovírus vizsgálati anyagok. Az OEK Általános vírusdiagnosztikai osztályára rutindiagnosztikai vizsgálat céljából beérkezett minták közül (széklet, torokmosó, agy-gerincfolyadék, hólyagbennék) azokat választottuk ki, amelyek enterovírus 5'-NTR RT-nested PCR pozitív eredményt adtak. Összesen 93 mintát vizsgáltunk (79 beteg), amelyek

2000-2008 között kerültek beküldésre. A minták 6-33 éves (medián: 8,25) betegektől származtak. A betegeknek idegrendszeri megbetegedései voltak: *asepticus meningitis*, *encephalitis*, vagy nem idegrendszeri: kéz-láb-száj betegség, *herpangina*, néhány esetben atípusos tünetek.

Vizsgálati minták feldolgozása. A nem steril vizsgálati minták feldolgozása a non-polio enterovírus vizsgálathoz a WHO útmutatója szerint történt (WHO, 2004).

Vírusizolálás. A poliovírus 3 izolátumokat (első vagy második passzázs primer majomvese sejtenyészetén) vírustiter növelés céljából 37°C-on inkubáltuk RD sejtvonalon (human *rhabdomyosarcoma*, ATCC CCL 136), majd L20B sejtekre oltottuk.

Nukleinsav-kivonás. A vírus RNS kivonását fenol-kloroformos módszerrel és szilikamembrán alapú módszerrel a QIAamp Viral RNA Mini Kit-tel (Qiagen GmbH, Germany) végeztük a gyártó használati útmutatóját követve.

RT-PCR vizsgálatok. A poliovírus izolátumok intratípusos differenciációjához diagnosztikus RT-PCR kitet használtunk (WHO, Geneva). A poliovírus 5'-NTR nem átiródo régió és a kapszid fehérje kódoló régió primereit, és az RT-PCR reakciók részletes leírását *Kapusinszky és mtsai.* (2009; 2010) közleményei tartalmazzák. A poliovírus rekombinánsok kimutatása a P2 és P3 nem szerkezeti fehérjéket kódoló régióban történt. A non-polio enterovírus RT-PCR vizsgálatokat a konzervatív 5'-NTR és a variábilis vírus protein-1 (VP1) régióban végeztük.

Nukleotidsorrend-meghatározás. A PCR termékek tisztításához a Viogene® PCR-M Clean Up System (Viogene, Sunnyvale, CA) kitet használtunk, majd a Big DYEamic ET dye terminator kit (Amersham Pharmacia, Germany) segítségével a gyártó utasításait követve elvégeztük a ciklikus szekvenálási reakciót. A nukleotidsorrend-meghatározás a MegaBACE™1000 DNS-elemző készülékben történt. A leolvasott szekvenciákat a *Finch TV v.1.4.0* program segítségével rendeztük, és *BLAST* algoritmussal ellenőriztük.

Filogenetikai elemzés. A nukleotidsorrendek illesztését a *ClustalW* algoritmussal dolgozó *MEGA v.4.0.2* programban végeztük. A filogenetikai fák szerkesztéséhez a távolságmátrix alapú neighbour-joining módszert alkalmaztuk Kimura két paraméteres korrekciós számítással kiegészítve, statisztikai megerősítésként 1000 (bootstrap) ismétléssel.

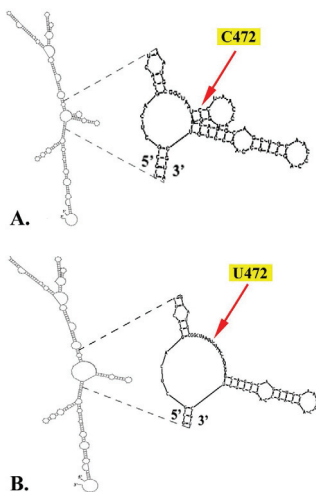
Aminosavsorrend-elemzés. A kapott nukleotidsorrendeket a *Transeq* program segítségével aminosavsorrendekre fordítottuk le.

RNS másodlagos szerkezetének becslése. Az RNS másodlagos szerkezetének a becslését az *MFOLD 3.2* szoftver segítségével végeztük.

EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Tizennyolc Magyarországon 1960-1967 között kimutatott, gyermekbénulást okozó poliovírus 3 izolátumot vizsgáltunk. Az archivált minták 15 oltási *poliomyelitis*-ben szenvedő gyerektől származtak. A vizsgálatok indoka az volt, hogy a **VAPP kockázati gyakorisága** a **Sabin 3** vakcina beadását követően, sokkal **magasabb** volt, mint a Sabin 1 és 2-es típus után, azonban annak idején a molekuláris vizsgálatokra még nem volt lehetőség.

Molekuláris módszerekkel igazoltuk a poliovírus 3 izolátumok vakcina eredetét. Valamennyi genom 5'-NTR szakasza egyetlen pontmutációt szenvedett (U472C az IRES elem V. RNS-hurkában), ami az OPV3 vakcinavírus neurovirulens fenotípusának visszanyerését eredményezte (**1. ábra**).



1. ábra. A poliovírus RNS másodlagos szerkezete az 5'-NTR-ben, 385 nt (pozíció a genomban: 190-575 nt). *A vizsgált poliovírus 3 izolátumok RNS másodlagos szerkezete (A.), összehasonlítva a Sabin 3 referenciatorzs (AY184221) szerkezetével (B.)*

A nukleotidsorrend-vizsgálat megerősítette, hogy az **A54V** aminosavcsere a **VP1 kapszomérben** szintén kimutatható volt, ami az **U472C** mutációval együtt az oltási törzset, a vad poliovírus 3 példájára, **hőrezisztenssé** változtatta. Néhány izolátumban **A54T** aminosav cserét tudtunk kimutatni, amiről feltételezzük, hogy szintén szerepe lehet a hőrezisztencia

visszanyerésében. Az izolátumok VP1 régiójában kimutatott mutációk száma egyetlen esetben sem haladta meg az 1%-ot, ezért mindegyiket a **Sabin-szerű** csoportba soroltuk. A VDPV (vakcina-eredetű poliovírus) csoportba, amely a hosszantartó vírusűrités indikátora, csak az 1%-ot meghaladó mutációval rendelkező vírusok tartoznak.

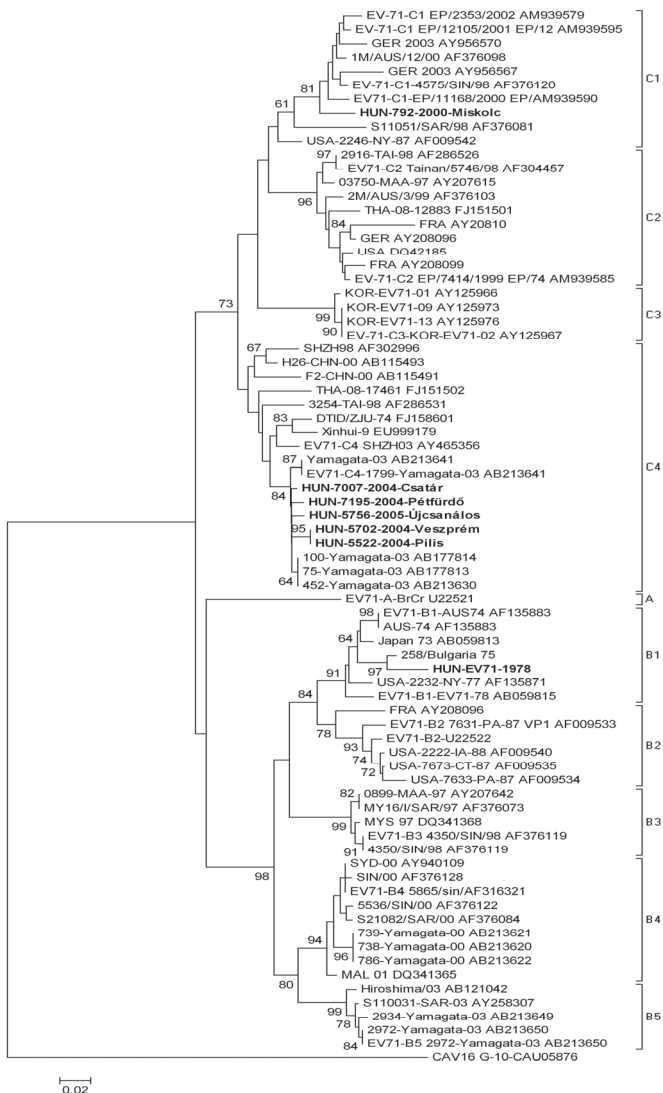
A vizsgált izolátumok közül egy **rekombinánsnak** bizonyult. A rekombináns partner a **Sabin 1-es** típus volt, a **3D polimeráz** régióban. VAPP betegből származó Sabin 3 rekombináns az irodalomban elsőként mutattunk ki.

A korábbi Sabin oltásokkal kapcsolatos eredmények (1962-1972) újraértékelése azt mutatta, hogy az OPV interferáló tulajdonsága miatt az oltási kampányok csaknem 5 hónapja alatt a non-polio enterovírust űritő gyermekek száma a negyedére csökkent. Számolni lehet azzal, hogy az inaktivált védőoltás (IPV) bevezetését követően a non-polio enterovírusok járványügyi jelentősége nőni fog.

A non-polio enterovírusok rutindiagnosztikáját 2000-2008 között molekuláris módszerekkel végeztük. Így a nem tenyészthető vírusokat is vizsgálni lehetett. A mintákban az enterovírusok jelenlétét az 5'-NTR nested RT-PCR segítségével mutattuk ki. A vírustípusozást az 5'-NTR konzervatív régióban, és a szerotípussal szoros korrelációt mutató VP1 régióban nukleotidsorrend-meghatározással végeztük. 29 minta esetén értékelhető eredményt kaptunk mindkét genetikai régió tekintetében.

Tizenkét mintából coxsackievírus A16 (CV-A16) típus volt kimutatható. Magyarországon a CV-A16 2000-ben és 2008-ban okozott kéz-láb-száj betegség járványt. A vírus sporadikus formában szinte minden évben megjelent, és idegrendszeri megbetegedéseket okozott az 5 év alatti gyermekekben. A 2008-as óvodai járványban a vírus támadási rátája a vizsgált korcsoportokban 40% körül volt. Összefüggést kerestünk a CV-A16 okozta különböző klinikai kép, és a vírus RNS másodlagos szerkezetének módosulatai között. Az 5'-NTR RNS másodlagos szerkezetek vizsgálata alapján feltételezzük, hogy a szerkezetek közötti különbségek mutációk vagy rekombinációk következményei, ami hatással lehetett a vírusok kórokozó képességére.

Hat mintában enterovírus 71 (EV71) típus volt kimutatható. Magyarországon az EV71 idegrendszeri megbetegedéseket okozott. A 2000-2008 között izolált EV71 vírusok a C1 és C4 genotípusba tartoztak, szemben az 1978-ban Magyarországon izolált magas neurovirulenciájú EV71 vírussal, amely a B1 genotípusba tartozott (**2. ábra**). Az 5'-NTR RNS másodlagos szerkezetének vizsgálatával 3 különböző másodlagos struktúrát kaptunk, amelyek a C1, C4 és B1 genotípusokhoz kapcsolódtak.



2. ábra. Az enterovírus 71 VP1 filogenetikai törzsfája, 255 nt hosszú szakaszon. Az elágazásoknál csak az 60%-nál magasabb bootstrap értékek kerültek feltüntetésre. A skála mutatja a 0,02 genetikai távolságot. Outgroup: coxsackievírus A16 G-10 prototípus törzs (CAU05876).

Az echovírus 30 (echo30) típus 11 mintában volt jelen. Az echo30 az egyik leggyakoribb kórokozója az *asepticus meningitis*-nek a 10 év körüli gyermekekben. Az echovírus 30 epidemiológiájára jellemző, hogy egy adott járványt a világon keringő egy lineage okoz, amelyet idővel egy másik vált fel. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a Magyarországon 2000-2008 között kimutatott vírusok 3 lineage-be csoportosultak, és az európai izolátumokkal mutattak szoros rokonságot (3. ábra).



3. ábra. Az echovírus 30 VP1 filogenetikai törzsfája, 303 nt hosszú szakaszon. Az elágazásoknál csak az 60%-nál magasabb bootstrap értékek kerültek feltüntetésre. A skála mutatja a 0,05 genetikai távolságot. Outgroup: echovírus 21 Farina (AY302547) prototípus törzs.

Összességében elmondható, hogy az általunk alkalmazott enterovírus tipizálási módszerrel egybehangzó eredményt kaptunk mindkét genetikai régióban a vírus szerotípusára vonatkozóan, azonban a filogenetikai vizsgálathoz informatívabbnak bizonyultak a szerotípussal szoros korrelációt mutató variábilis VP1 régió eredményei a konzervatív 5-NTR-hez képest.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Kapusinszky B**, Molnár Z, Szomor KN, Berencsi G. Molecular characterization of poliovirus isolates from children who contracted vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) following administration of monovalent type 3 oral poliovirus vaccine in the 1960s in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Oct 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19863665. IF 1.972

2. **Kapusinszky B**, Szomor KN, Farkas A, Takács M, Berencsi G. Detection of non-polio enteroviruses in Hungary 2000-2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16, and echovirus 30. *Virus Genes*. 2010 Jan 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20044791. IF 1.376

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK:

1. Younes AS, Csire M, **Kapusinszky B**, Szomor K, Takács M, Berencsi G. Heterogeneous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses (review). *Pathol Oncol Res*. 2009 Sep;15(3):451-65. Epub. PubMed PMID: 19350418. IF 1.26

2. Szomor KN, **Kapusinszky B**, Rigó Z, Kis Z, Rózsa M, Farkas A, Szilágyi A, Berencsi G, Takács M. Detection of human bocavirus from fecal samples of Hungarian children with acute gastroenteritis. *Intervirology*. 2009;52(1):17-21. Epub 2009 Apr 7. PubMed PMID: 19349714. IF 1.418

3. Kis Z, Sas K, Gyulai Z, Tresó B, Petrovay F, **Kapusinszky B**, Csire M, Endresz V, Burian K, Mandi Y, Vecsei L, Gonczol E. Chronic infections and genetic factors in the development of ischemic stroke. *New Microbiol*. 2007 Jul;30(3):213-20. PubMed PMID: 17802898. IF 0.810

4. Pohl O, Brojnás J, Rusvai E, Ordög K, Siska I, Faludi G, **Kapusinszky B**, Csohán A, Lendvai K, Lengyel A, Mezey I, Berencsi G. Retrospective detection of a subclinical hepatitis A virus (HAV) epidemic affecting juvenile cohorts of the Hungarian population. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Aug 18;38(1):85-91. PubMed PMID: 12900060. IF 1.789

5. Ordög K, Szendrői A, Szarka K, Kugler Z, Csire M, **Kapusinszky B**, Xie J, Csizmadia K, Brojnás J, Rusvai E, Tempfli A, Berencsi G. Perinatal and intrafamily transmission of hepatitis B virus in three generations of a low-prevalence population. *J Med Virol*. 2003 Jun;70(2):194-204. PubMed PMID: 12696105. IF 2.371

Könyvfejezet:

Berencsi György, Szendrői Andrea, Kapusinszky Beatrix. Humán pikornavírusok (10. fejezet) In: Berencsi György (szerk.) „Orvosi molekuláris virológia” 180-191. old. Convention Budapest Kft., Budapest 2005.

Közlemények:

1. Berencsi György, **Kapusinszky Beatrix**, Szomor Katalin, Takács Mária. Újonnan megjelenő humán vírusok Egészségtudomány, LII. évfolyam, Budapest, 2008 3. szám.

2. Berencsi György; Jankovics István; Kapusinszky Beatrix; Kis Zoltán; Rózsa Mónika. Újonnan felfedezett vírusfertőzések és a felsőlégúti megbetegedések Tüdőgyógyászat. 2008. 2. évf. 1. sz., p. 5-9.

3. Molnár Zsuzsanna, Kaszás Katalin, **Kapusinszky Beatrix**. Acut flaccid paralysis surveillance, Magyarország 2004. In: Epiinfo. - 2005. 12. évf. 16. sz., p. 165-167.
4. Berencsi György, Ferenczi Emőke, Petrányi Gábor, **Kapusinszky Beatrix**, Younes Saleh Ali és Csire Márta 2005: „Újnan megjelenő fertőzések a világban, Virulens vírusok” Medical Tribune III.évf. 20.szám, 2005. Október 13. (12-13. oldal).

Ismeretterjesztő közlemények:

Berencsi György, **Kapusinszky Beatrix** és Csire Márta 2005: "Az újdonság ereje, Köpönyegforgató vírusok" Élet és tudomány 26. szám 2005. Július 1. (812-814 oldal).

KONFERENCIA ELŐADÁSOK, POSZTEREK ÉS FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KIVONATAIK:

Külföldön tartott előadások:

1. **Beatrix Kapusinszky**, Ágnes Farkas, Ilona Mezey, Katalin N. Szomor, Mária Takács, George Berencsi. Viral neuroinfections in Hungary. VI Conference on Neuroinfections 16-18 October, 2008. Białystok, Poland.
2. **Beatrix Kapusinszky**. Historical poliovirus type 3 isolates obtained from children suffering from vaccine associated paralytic poliomyelitis. RiViGene Meeting, 26 September, 2008. Frankfurt, Germany.
3. **Beatrix Kapusinszky**, George Berencsi, Olen Kew. Molecular analysis results of Hungarian Sabin-3 archived isolates from 1960-1962, 1967. CDC Meeting, 8 September, 2006. Atlanta, GA, USA.
4. **Kapusinszky, B.**, Vollain, M., Toth, E., Mezey, I., Berencsi, Gy. Detection of enteroviruses from diagnostic samples using 5'- NTR specific primers between 1st July 2000 and 31st December 2002 in Hungary, 1st Federal European Microbiology Society Conference, June 29-July 3, 2003, Ljubljana, Slovenia.

Hazai előadások, poszterek:

1. Kern Anita, **Kapusinszky Beatrix**, Bánfi Renáta, Barna Zsófia, Farkas Ágnes, Dr. Vargha Márta Vírusok kimutatása magyarországi felszíni vizekből. A Vízmikrobiológusok VII. Országos Konferenciájára, Budapest, 2008. november 18.
2. **Kapusinszky Beatrix**, Jakab Kálmán, Huszti Györgyike, Szomor Katalin, Farkas Ágnes, Takács Mária, Berencsi György. Coxsackie A16 vírus okozta kéz-láb-száj betegség járvány óvodai közösségben. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2008. évi Nagygyűlése és a XI. Fermentációs Kollokvium, Helikon Hotel, Keszthely, 2008. október 15-17.
3. Szomor Katalin, **Kapusinszky Beatrix**, Kis Zoltán, Rigó Zita, Krisztalovics Katalin, Berencsi György, Takács Mária. Humán bocavírus kimutatása akut gastroenteritiszes magyarországi gyermekek székletmintáiból. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2008. évi Nagygyűlése és a XI. Fermentációs Kollokvium, Helikon Hotel, Keszthely, 2008. 10. 15-17.
4. Kern Anita, **Kapusinszky Beatrix**, Farkas Ágnes, Barna Zsófia, Bánfi Renáta, Vargha Márta. Humán patogén vírusok kimutatása magyarországi felszíni vizekből. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2008. évi Nagygyűlése és a XI. Fermentációs Kollokvium Helikon Hotel, Keszthely, 2008. október 15-17.
5. Benyó G., Tóth Á., Kállay K., **Kapusinszky B.**, Sinkó J., Trethon A., Kriván G., A Rota- és calicivírus fertőzések okozta elhúzódó hasmenéses állapotok vérképző-összejt transzplantált gyermekekben. Differenciáldiagnosztikai és terápiás nehézségek. Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 36. Kongresszusa Székesfehérvár, Vörösmarty Színház. 2008. október 9-11.

6. Berencsi György, **Kapusinszky Beatrix**, Szomor Katalin, Takács Mária. Újjonnan megjelenő humán vírusok Magyar Higiénikusok Társasága, XXXVIII. Vándorgyűlése, Balatonvilágos 2008. Szeptember 30 – október 2.
7. Kern Anita, **Kapusinszky Beatrix**, Vargha Márta. Humán patogén vírusok kimutatása magyarországi fürdővizekből. Magyar Higiénikusok Társasága, XXXVIII. Vándorgyűlése, Balatonvilágos 2008. Szeptember 30 – október 2.
8. **Beatrix Kapusinszky**, Anita Kern, Zsófia Barna, Katalin Szomor, György Berencsi, Márta Vargha. Detection of viruses in Hungarian surface waters. 15th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary July 18-20, 2007.
9. **Kapusinszky Beatrix**, W. Allan Nix, Mary R. Fleminster, Domonkos Tatjana, Ferenczi Emőke, Berencsi György. Klasszikus szerológiával nem azonosítható enterovírusok vizsgálata. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2006. évi Nagygyűlése Keszthely, okt. 18-20.
10. **Kapusinszky Beatrix**, Domonkos Tányja, Jancsó Ágnes, Kósa Zsuzsa, Kubaszova Tamara, Molnár Erzsébet, Nagy Gábor, Berencsi György, Dömök István. A Sabin oltások hatékonysága és a lakosság védettsége a gyermekbénulás felszámolása során. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2004. évi Nagygyűlése és a X. Fermentációs Kollokvium, Hotel Helikon, Keszthely 2004. október 7-9.
11. Kis Zoltán, Sas Katalin, Endrész Valéria, Burján Katalin, Petrovay Fruzsina, Tresó Bálint, **Kapusinszky Beatrix**, Gyulai Zsófia, Mándi Yvett, Vécsey László, Gönczöl Éva,
12. Berencsi György. Genetikai faktorok, fertőzések és a stroke betegség összefüggései Ideggyógyászat, Budapest, 2005. április 16.
13. Kis Zoltán, Sas Katalin, Endrész Valéria, Burián, Katalin, Petrovay Fruzsina, Nagy Ágnes, **Kapusinszky Beatrix**, Gyulai Zsófia, Veszely Gizella, Mándi Yvette, Vécsei László, Berencsi György, Gönczöl Éva. Perzisztens fertőzések szerepe a stroke kialakulásában. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2004. évi Nagygyűlése és a X. Fermentációs Kollokvium, Hotel Helikon, Keszthely 2004. október 7-9.
14. **Kapusinszky, B.**, Völlain, M., Toth, E., Mezey, I., Berencsi, Gy. Detection Of Enteroviruses From Diagnostic Samples Using 5'- NTR Specific Primers Between 1st July 2000 and 31st December 2002 in Hungary. 14th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology Balatonfüred, Hungary, October 9-11, 2003
15. **Kapusinszky Beatrix**, Brojnás Judit, Berencsi György. A klasszikus ELISA és a HBV antigének valamint a HCV ellenanyagok kimutatására előállított gyors tesztek összehasonlítása. A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2000. évi Nagygyűlése, Keszthely, augusztus 24-26.